

Séminaire du DIU neuro-urologie et urodynamique

Injection vésicale de toxine botulique pour traiter l'hyperactivité détrusorienne neurogène

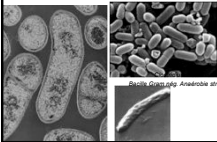
Gilles Karsenty
Pierre Denys

Programme du jour

- Choix de la technique et des doses
- Modalités techniques des injections
- Suivi immédiat et différé des injections
- Leur échappement
- Toxine et algorithme thérapeutique de l'OAB

Toxines botuliques: nature et mode d'action (1/2)


Neurotoxines
Produites par *Clostridium Botulinum* (sol, poussière, sédiment marin)
7 sérotypes A, B, C₁, D, E, F, G (macroprotéines, thermolabile++)
Les plus puissants des poisons naturels (100 000 fois > curare)
Agents des botulismes humains (A,B, E, botulisme infantile++)
Arme chimique potentielle..



Structure et fonction de la molécule de TBA

Toxines botuliques: nature et mode d'action (2/2)

Site d'action: terminaisons nerveuses périphériques (cholinergique, postsynaptique).
Mode d'action: inhibition de l'exocytose SNARE dépendante (A2+NA, GABA, ATP, SP, CGRP...)



Effet: Paralysie des organes à innervation cholinergique: muscle strié, lisse, glandes exocrines...
Effet aussi sur la voie afférente (modulateur du message afférent +++).
Effet réversible de durée variable (selon le sérotype, le tissu).

Toxines botuliques: du poison à l'agent thérapeutique ubiquitaire

1895	découverte de <i>Clostridium Botulinum</i> . <small>Pierre Emile Van Ermengem de Ezelle</small>
1920	isolement et purification de la toxine A (TBA). <small>Hermann Sommer</small>
1950	1 ^{ère} injection focale intra-tissulaire : muscle strié animal. <small>Veron Brooks</small>
1981	1 ^{ère} application thérapeutique humaine: strabisme de l'enfant. <small>Alan Scott</small>
1981 - 2008	injections focales de TBA = 40 indications thérapeutiques Spasticité, dystonie, achalasie oesophagienne, hyperhydrose...
Innocuité prouvée ++	
« Safety of botulinum toxin type A: a systematic review and meta-analysis » Naumann 2004 <small>(26 RCT using either placebo or an active component). Class I or Class II evidence: 1400/5000)</small>	
Pas d'effet II grave imputable Effet II mineurs 25% p vs 15% c. (A 10 ans Taux d'effet II stable) Hypotonie localisée, 9 jours 9,5% résistance laire, 7,5% résistance ilaire après 10 ans	

Toxines botuliques: du poison à l'agent thérapeutique ubiquitaire

1895	Découverte de <i>Clostridium Botulinum</i> . <small>Pierre Emile Van Ermengem de Ezelle</small>
1920	isolement et purification de la toxine A (TBA). <small>Hermann Sommer</small>
1950	1 ^{ère} injection focale intra-tissulaire : muscle strié animal. <small>Veron Brooks</small>
1981	1 ^{ère} application thérapeutique humaine: strabisme de l'enfant. <small>Alan Scott</small>
1981 - 2008	injections focales de TBA = 40 indications thérapeutiques Spasticité, dystonie, achalasie oesophagienne, hyperhydrose...
1990	1 ^{ère} injection sphinctérienne chez le blessé médullaire <small>Daayik Dykstra</small>
2000	1 ^{ère} injection vésicale dans l'incontinence du blessé médullaire <small>Brigitte Schurch</small>
2003	1 ^{ère} injection vésicale dans l'incontinence non neurogène <small>David E Rapp</small>
2003	1 ^{ère} injection intra-prostatique <small>Giovanni Maria</small>
2004	1 ^{ère} injection vésicale dans la cystite interstitielle <small>Christopher P Smith</small>

La toxine botulique A pour traiter l'HD neurogène

Marcher Français : 3 spécialités pharmaceutiques à base de TB-A

3 produits différents : 3 Activités biologiques différentes

Botox 100 ou 50 unités / flacon (Allergan)
10 ou 5ng de complexe protéique (4.8 ou 2.4 ng de toxine).
Lyophilisat à conserver entre 2 et 8°C. 1 unité = DL50 intrapéritonéale souris
Après reconstitution < 8h conservation de 2 à 8°C, ne pas congeler

Dysport 500 unités Speywood / flacon (Ipsen/Speywood)
15 ng de complexe protéique. 1 unité = DL50 intrapéritonéale souris
Lyophilisat à conserver entre 2 et 8°C.
Après reconstitution < 8h conservation de 2 à 8°C, ne pas congeler.

Xeomin (Mertz). Toxine pure (Pas de protéine associées 50 à 100 unités) Flacon 25°C solution 2 à 4 °C

Pas de facteur de conversion de dose fiable Botox/Dysport.
Pas d'AMM en urologie.
Publications neuro-vessie: 89% (24/27 études) Botox Allergan - 11% (3/27 études) Dysport, Ipsen

En pratique

- Une seule AMM en NeuroUrologie
- Allergan Botox
- **Traitement de l'Hyperactivité Détrusorienne Neurologique conduisant à une incontinence urinaire non contrôlée par un traitement anticholinergique chez:**
 - les patients blessés médullaires
 - les patients atteints de sclérose en plaques et utilisant l'autosondage comme mode mictionnel.
- Dose 200 U
- ... "ce traitement médicamenteux par injection dans le détrusor doit être inclus dans une prise en charge globale multidisciplinaire associant médecin urologue et médecin de médecine physique et de réadaptation ayant reçu une formation spécifique d'utilisation de la toxine botulinique dans cette indication sous la supervision d'un urologue".

Pourquoi respecter l'AMM

Et (Terme le plus proche)	1 ^{ère} 12 Sem du Cycle 1			Durée totale du Cycle 1		
	PBO (N=272)	200U (N=262)	300U (N=235)	PBO (N=272)	200U (N=262)	300U (N=235)
UTI	17.3 %	24.4 %	29.8 %	35.7 %	49.2 %	53.2 %
Urinary retention	2.9 %	17.2 %	20.9 %	2.9 %	17.2 %	21.3 %
Muscular weakness	1.8 %	1.5 %	1.7 %	1.8 %	3.8 %	5.5 %
Diarrhoea	2.2 %	1.5 %	3.0 %	3.7 %	4.2 %	5.5 %
Haematuria	2.9 %	3.8 %	6.0 %	3.3 %	5.0 %	6.8 %
Nasopharyngitis	2.2 %	1.1 %	1.7 %	2.6 %	3.8 %	5.1 %
MS relapse*	1.1 %	0.4 %	2.1 %	2.2 %	1.9 %	5.1 %
Fatigue	1.1 %	3.8 %	2.1 %	2.6 %	6.1 %	3.0 %
Pyrexia	2.9 %	4.2 %	0.9 %	4.0 %	6.1 %	2.6 %
Constipation	1.5 %	1.5 %	4.3 %	2.6 %	4.2 %	4.7 %
Autonomic dysreflexia	0.4 %	1.5 %	1.7 %	0.4 %	1.5 %	1.7 %

*L'exacerbation des poussées de SEP devaient être rapportée selon les symptômes et signes de chaque individu, néanmoins le terme général "Poussée de SEP" a été enregistré pour un total de 23 patients (18 Els sérieux, 5 non-sérieux) en plus, ou au lieu, des signes et symptômes de poussées. L'exacerbation des poussées de SEP a été analysée grâce à une page spécifique dédiée dans le dossier patient.

Quels sont les choix techniques

- Certains sont précisés dans l'AMM
 - ♦ 200 U Botox 30 points 30 ml
 - ♦ Pas d'injection dans le trigone
- D'autres sont à la discrétion de l'injecteur

Schéma d'injection: nombres de site, dilution, localisation.

Principe: mapping vésical : 30 points (20-50)
Couverture de tout le détrusor
Diffusion depuis le point d'injection
6,6 unités Botox / 1 ml/point

Réduction à 10 points possible
30 unités/1ml/point
Réduit : durée, douleur, risque de saignement
Limite: 3 x plus de perte si erreur technique

P1 P2

Karsenty et al. ICS 2006 EAU 2007

Schéma d'injection: nombres de site, dilution, localisation

Injecter la partie mobile de la vessie
Agir sur la partie Responsable de l'augmentation de pression
Ne pas modifier la fonction trigonale (prévention du reflux)
certains auteurs n'injectent pas le dome pour diminuer les risques de diffusion (finesse du détrusor plus importante)

Faut-il injecter le Trigone?
Rationnel:
Agir + sur la voie afférente, - contraction
Conservé la miction si DVS absente ou mineure
Risque théorique d'induire un reflux vésico-rénal

Preuves:
Pas de danger
Pas d'avantage, voir résultat inférieur si trigone seul

KXO J Urol 2007
Lacioni
Karsenty J Urol 2007
Mascarenhas NeuroUrol Urology 2008

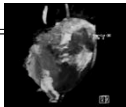
Voie(s) d'administration(s)

Injection intradétrusorienne: le standard

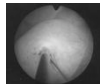
Injection sous-urothéliale

- **POUR** Rationnel: agir + sur la voie afférente et - sur la vidange.
Intérêt théorique pour conserver la miction.
- **CONTRE** Pas de barrière anatomique entre Sous urothélium et Détrusor.
Injection exclusive illusoire
- **PREUVES**
Une étude non comparative HV non-neuro
75% dysurie rétention.
Une étude comparative HV non-neuro (puissance insuffisante)
15 pts detrusor vs 15 pts sous-urothelium
Efficacité 93% vs 80%,
Résidu post mictionnel augmenté dans les deux groupes

Pas de place pour l'instillation++



Courtesy of Ph. B. Scherret



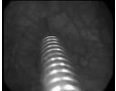
Dr. Pierre HUGUET / Urolog 2007



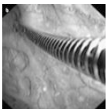
Kidd et al J Urol 2007

Matériel d'injection (cystoscopes, aiguilles)

Injections sous contrôle de la vue++
Cystoscope rigide ou souple (colonne vidéo)
4 mains en début d'expérience puis seul.
Ancillaire d'injection à développer

Faisable au fibroscope souple Harper et al. BJU int. 2003
Diminue la douleur si sensibilité urétrale chez l'homme
Réduit le risque d'HRA chez l'homme
Nécessite aiguilles dédiées
Gestuelle spécifique




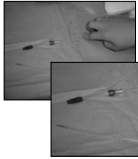
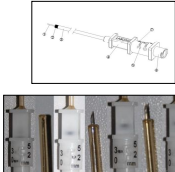
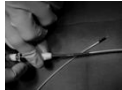




Matériel d'injection (cystoscopes, aiguilles)

Aiguille d'injection
Législation française: usage unique+++
Aiguilles souples d'injection d'agent comblant (Reflux Visco-Model)
Modèle pédiatrique, faible volume mort, embout « luer lock »

Aiguille dédiée au fibroscope souple




Coloplast-Porges (Disponible) Laborie (1er QM 2009) Cook ?





Préparation du produit

Reconstitution extemporanée (NaCl 9% température ambiante)
Molécule fragile: ne pas secouer +++
Conservation à 4°C durant 8 heures maximum après reconstitution

Tip and tricks
Technique à flacon ouvert déconseillée
5-12 U vs 0 U perdue Dykstra et al. 2002

Limites les pertes:
casser le vide
Aiguille IM longues
Seringues Luer lock



Préparation patient, environnement du geste.

Précautions pré-opératoires
Urines stériles, (ATB - 48 heures à partir de 10³ UFC/ml)
Relais/arrêt anticoagulant antiagrégants plaquettaires.
Asepsie rigoureuse (bloc-opératoire, salle d'endoscopie ambulatoire)
Geste ambulatoire

Anesthésie
Anesthésie Locale
Instillation 40ml lidocaïne 1% à 2% non adrénalinée /HCO₃Na 20 min.
Lidocaïne EMDA (iontoélectrophorèse)

Sédation au gaz (Kalmox, Entonox)
Parfois décevant sur la sédation

ALR, AG rares (hyperesthésie, SEP TM incomplet). Remets en cause l'intérêt de la technique si nécessaire

Le risque HRA:
Remplissage vésical limité.
Surveillance tensionnelle (dérivés nitrés ou anti-calcique d'action rapide prêts)
Installation jambe écartée basses (si HRA connue ou possible)

Suivi immédiat et différé

- En pathologie neurologique séparer les patients dits à risques des fonctionnels
 - Typiquement SEP vs BM
- Dépend donc de l'objectif de traitement
- S'intègre dans le schéma de surveillance des vessies neurologiques
- Doit permettre de dépister d'éventuels effets secondaires
- Question adaptation des anticholinergiques

En pratique

- Après la première injection
- Bilan à 6 semaines pour vérification de l'obtention de l'efficacité
 - ♦ Clinique (catalogue mictionnel)
 - ♦ Urodynamique si patient à risque
 - ♦ Adaptation des anticholinergiques si maintenus (en cas de tolérance correcte et plutôt chez patient à risque)

En pratique

- Puis bilan annuel
- Comme chez tous les patients porteurs d'une vessie neurologique
- Sauf si
 - ♦ Effets secondaires
 - ♦ Dégradation nette de l'effet

Que faire en cas d'effets secondaires généraux

- Littérature extrêmement pauvre sur ce sujet
- Les tableaux cliniques habituels
 - ♦ Le flue like syndrom
 - Dans les jours qui suivent l'injection
 - Disparition spontanée
 - Diminuée depuis les nouvelles générations de toxine

Les effets secondaires

- La diffusion de la toxine
 - ♦ Mécanisme inconnu (diffusion sanguine ou transport rétrograde)
 - ♦ Apparaît dans les 15 jours qui suivent
 - ♦ Tableau de faiblesse généralisée mais aussi troubles végétatifs (visuels, sécheresse buccale)
 - ♦ Sans modification de la sensibilité
 - ♦ Modification des capacités fonctionnelles
 - Sportives
 - De vie quotidienne (transferts....)
 - ♦ Cinétique souvent parallèle à ce qui est connu dans le muscle strié

La diffusion générale

- Diagnostique positif
 - ♦ EMG fibre unique dans les territoires sus lésionnels à faire et à refaire pour affirmer le diagnostique
- Diagnostique différentiel
 - ♦ Poussée de SEP
 - ♦ Syrxinx....
 - ♦ Myasthénie
- Ne pas oublier d'en faire une étude précise du retentissement fonctionnel en particulier respiratoire
- Ne pas oublier qu'un para peut avoir
 - ♦ Une myasthénie ou un syndrome de lambert eaton

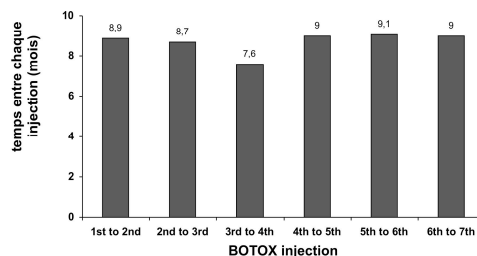
Quelles conséquences

- Aucune recommandation disponible
- Arrêter ou diminuer la dose
- Peut survenir à n'importe quel moment de l'histoire des injections pour un même patient

L' échappement

- Aujourd' hui très peu de données en vie réelle

Durée d'effet entre les injections



Karsenty et al. Urology 2006;68:1193-7

Efficacité qui semble se maintenir dans le temps

Evaluation no.	Confidence percent*	Reflex volume in all patients (ml) [†]	Overactivity percent*	Reflex volume in patients with persisting overactivity after injection (ml) [†]	Maximum cystometric bladder capacity (ml) [†]	Maximum detrusor pressure (mm Hg) [†]	Detrusor compliance (ml/cm H ₂ O) [†]
BL	0.13 [0.10-0.16]	196 [198-202]	2 [0.12-1]	199 [198-202]	278.3 [287.3-309]	68.5 [66-80]	61 [51.3-69]
UD1	0.80 [0.67-0.93]	300 [341-376.5]	0.29 [0.19-0.40]	300 [300-300]	300 [300-376.5]	12 [9-15.5]	60 [40-100]
UD2	0.80 [0.65-0.95]	300 [471.5-520]	0.30 [0.18-0.49]	298 [290-300]	300 [300-520]	11.5 [9-20]	60 [51.3-69]
UD3	0.80 [0.67-0.93]	400 [397.5-400]	0.40 [0.28-0.52]	312 [220-371]	600 [613-602]	11.5 [9.5-21.5]	41.25 [30-100]
UD4	0.80 [0.65-0.95]	400 [390-400]	0.40 [0.28-0.52]	302 [290-403.5]	300 [623.5-512.5]	18.75 [17.75-18.5]	71.25 [30-100]
UD5	0.80 [0.67-0.93]	300 [380-300]	0.25 [0.13-0.44]	252.3 [177-302]	300 [400-300]	12.75 [10-16]	55 [31.3-69]

BL, baseline urodynamic evaluation; UD1 to UD5, evaluation following injection number 1 to urodynamic evaluation following injection number 5.
* Value with 95% confidence interval.
† Median and interquartile interval.

Reitz A, Denys P ... European Urology 2007

En pratique

- 90 nouveaux patients neurologiques (300 U) injectés en 2008
- 20% de patients chez qui la toxine n' est plus utilisée
- Pour différentes raisons
 - Perte d' efficacité clinique et ou urodynamique (trouble de compliance ou hyperactivité)
 - Progression de la pathologie neurologique rendant le sondage impossible ou très difficile
 - Effets secondaires contre-indiquant une nouvelle injection

- En cas de perte d' effet
 - ♦ Revérifier l' absence d' épines irritatives
 - ♦ Refaire une toxine même dose avant de faire les autres propositions thérapeutiques
 - ♦ Augmenter la dose hors AMM (consentement éclairé du patient)
 - ♦ Si inefficace rediscuter les alternatives thérapeutiques en fonction de l' indication et des souhaits du patient

La place de la toxine dans l' algorithme thérapeutique

- Défini aujourd' hui par l' AMM en France
 - Deuxième ligne de traitement
 - Après échec des parasymphaticolytiques
 - Chez sep et bm sous autosondages
- Mais variable selon les pays (NDO global aux US)
- Quid des questions à résoudre
 - Parkinson
 - Sep sans autosondages
 - AVC ...
- Relation dose/rétention en fonction des pathologies doit être établi